



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2014

CME. Procalcitonin – Hilfsmittel zur Steuerung antibiotischer Therapien?

Krawtchenko, Nadja ; Franzen, Daniel ; Müller, Beat

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001575>

Other titles: CME. Procalcitonin - a marker for managing antibiotic therapies?

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-102629>

Journal Article

Originally published at:

Krawtchenko, Nadja; Franzen, Daniel; Müller, Beat (2014). CME. Procalcitonin – Hilfsmittel zur Steuerung antibiotischer Therapien? Praxis, 103(4):187-93; quiz 194.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001575>

Procalcitonin – Hilfsmittel zur Steuerung antibiotischer Therapie?

Weltweit nimmt die Prävalenz antibiotikaresistenter Bakterien zu. Ein bedeutender Grund dafür sind nicht indizierte oder zu lange Antibiotikagaben. Beides erhöht nicht nur die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung, sondern steigert auch das Risiko für medikamentenassoziierte Nebenwirkungen, wie z.B. pseudomembranöse Colitis durch *Clostridium difficile*. Fehlerhafte Antibiotikatherapien können aber nicht nur dem Patienten direkt oder indirekt schädigen, sondern schlagen sich auch aus ökonomischer Sicht negativ im Gesundheitssystem nieder.

Der grösste Antibiotikaverbrauch – sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich – entsteht durch die Behandlung von Atemwegsinfektionen. Dies ist bemerkenswert, da der überaus grösste Anteil dieser Infekte viral bedingt ist und Antibiotika somit keinen Nutzen bringen. Die klinische Untersuchung sowie die Messung von traditionellen Laborwerten wie C-reaktives Protein (CRP) und Leukozytenzahl tragen namentlich bei polymorbiden und hospitalisationsbedürftigen Patienten wenig zur Unterscheidung zwischen einer bakteriellen und einer viralen Infektion bei. Auch bedarf nicht jede bakterielle Atemwegsinfektion einer antibiotischen Therapie, da bei immunkompetenten Personen die eigene Immunabwehr sehr wohl im Stande ist einen bakteriellen Infekt eigenständig zu bewältigen. So war die Überlebensrate bei Pneumokokken Pneumonien in der prä-antibiotischen Ära bei bemerkenswerten rund 70%. Der Nachweis oder Ausschluss eines pneumonischen Infiltrates im konventionellen Thoraxröntgen als prognostischen Hinweis auf eine schwerere und so vermeintlich mit Antibiotika zu behandelnde Pneumonie ist im ambulanten Bereich weder realisierbar noch sinnvoll. Es werden somit dringend andere, in der Praxis oder im Notfall einfacher anzuwendende Hilfsmittel, wie im Blut zirkulierende Biomarker benötigt. Im Idealfall können sie den behandelnden Arzt bei der Identifizierung einer behandlungsbedürftigen bakteriellen Infektion und deren korrekten Therapie unterstützen.

Es konnte bereits in den 90iger Jahren des letzten Jahrhunderts in mehreren observationellen Studien gezeigt werden, dass Procalcitonin (PCT) einen zusätzlichen diagnostischen Beitrag in der Identifizierung verschiedener bakterieller Infektionen leisten kann. Konventionelle Entzündungsparameter wie das CRP und

die Leukozytenzahl steigen unspezifisch bei verschiedensten inflammatorischen Prozessen an, unabhängig von deren Ätiologie (Infektion, Autoimmunität, Tumor). Demgegenüber wird für PCT eine „bakterielle“ Selektivität postuliert.

Aus dieser Perspektive wurde in mehreren Studien der Nutzen eines PCT-gesteuerten Antibiotikaeinsatzes bei bakteriellen Infektionen untersucht. Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass PCT als Blutbiomarker für bakterielle Infektionen in bestimmten Situationen eine auf den Patienten und den Schweregrad der Erkrankung abgestimmte personalisierte Antibiotikatherapie erlaubt. Die Studienlage hierzu ist bezüglich untersuchten Krankheiten heterogen und daher auch kritisch zu betrachten. Die weitaus beste Evidenz, basierend auf Interventionsstudien, gibt es bisher für den Einsatz von PCT bei respiratorischen Infekten – Pneumonie, COPD-Exazerbation, akute Bronchitis. Gute Daten liegen auch für die Anwendbarkeit von PCT bei einer schweren Sepsis/ septischem Schock sowie primärer Bakteriämie vor. Die Studien beziehen sich hierbei vor allem auf drei Einsatzmöglichkeiten von PCT:

- Anwendbarkeit von PCT zur Indikationsstellung einer antibiotischen Therapie („diagnostische Anwendung“)
- Steuerung der Dauer der antibiotischen Therapie anhand der PCT-Dynamik in wiederholten Messungen („therapeutische Anwendung“)
- Einschätzung des Schweregrades einer Infektion anhand des PCT-Anstiegs („prognostische Anwendung“)

Was ist Procalcitonin?

PCT ist ein Prohormon von Calcitonin und wird beim Gesunden hauptsächlich in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet. Durch den Stimulus bakterieller Toxine und gewisser Entzündungsmediatoren kann es aber – durch alle parenchymatösen Organe und differenzierte Zellen – zu einer ubiquitären Biosynthese und Sekretion von PCT kommen.

Als Auslöser der PCT-Biosynthese dienen v.a. durch phagozytierende Zellen sezernierte inflammatorische Zytokine wie (Interleukin) IL-1 β und (Tumornekrosefaktor) TNF- α , aber auch Bestandteile bakterieller Membranen, wie Lipopolysaccharide oder Peptidoglykane. Durch den Zytokinstimulus der Monozyten

kommt es im Rahmen ihrer Differenzierung zu Makrophagen nur initial zur Ausschüttung von geringen Mengen Procalcitonin unterhalb von 2 Stunden. Diese PCT-Synthese ist limitiert und nicht relevant für den massiven beobachteten Anstieg der PCT Blutspiegel bei bakteriellen Infektionen. Allerdings spielt die begleitende inflammatorische Sekretion von Zytokinen und Interleukinen eine wichtige Vermittler-Rolle für die nachfolgende Biosynthese durch parenchymatöse Organe in den kommenden 18 - 24 Stunden. Dabei korrelieren steigende PCT-Werte mit dem Schweregrad der Infektion und deuten zudem auf die Persistenz der bakteriellen Infektion hin. Umgekehrt halbiert sich die PCT-Biosynthese und damit die im Blut messbaren Werte täglich bei einer Halbwertszeit von rund 24h, sobald der zugrundeliegende Stimulus wegfällt, d.h. die bakterielle Infektion unter Kontrolle ist. Im Weiteren konnte gezeigt werden, dass die PCT-Biosynthese zwar durch die oben erwähnten bakterielle, aber weniger durch virale Stimuli provoziert wird. Erklärt wird dies unter anderem dadurch, dass die PCT-Biosynthese durch das bei viralen Infektionen vermehrt von T-Zellen gebildete Interferon- γ gehemmt wird.

Neben der verbesserten Diskriminierung einer bakteriellen von einer viralen Infektion ergeben sich weitere Vorteile von PCT verglichen mit den konventionellen Entzündungsmarkern. So zeigt PCT eine deutlich schnellere Dynamik als das CRP (PCT-Anstieg innerhalb von 6h nach Beginn des Infektes, CRP dagegen meist erst nach 24h mit einem verzögerten Abfall über 48-72h). Zudem beeinflussen Steroide nicht die PCT-Biosynthese, da diejenige von Leukozyten nur im Initialstadium der Infektion anfällt und im Gesamtanstieg vom PCT vernachlässigbar ist.

Welche Faktoren beeinflussen Procalcitonin?

Erhöhte PCT-Werte ohne eine zugrundeliegende bakterielle Infektion („falsch hoch“) können bei Calcitonin-produzierenden Tumoren (medulläres Schilddrüsenkarzinom, ektope Produktion z.B. bei Lungenkarzinomen), nach schweren Operationen oder Verbrennungen sowie bei Neugeborenen vorkommen (eine genaue Auflistung hierzu in [Tabelle 1](#)). Erwähnenswert ist, dass auch PCT „unspezifisch“ bei schweren Entzündungsreaktionen erhöht sein kann, gemäss der aktuellen Datenlage allerdings weniger als konventionelle Entzündungsmarker. Dabei wird postuliert, dass eine inflammatorisch bzw. zirkulatorisch bedingt Translokation von bakterieller Flora des Darmes eine Rolle spielt und so eine „endogene bakterielle Infektion“ bei schweren Erkrankungen anzeigt.

Ein niedriger PCT-Wert trotz bakterieller Infektion („falsch tief“) kann v.a. in einer frühen Krankheitsphase (< 6h) vorliegen. Bei milden respiratorischen Infekten mit intrazellulären Erregern wie Mykoplasmen und Chlamydien, sowie bei streng lokalisierten Infektionen und subakuten Infektionen (Empyem, Abszess, resp. Endokarditis) kann der PCT-Anstieg ebenfalls minimal bleiben. (Tabelle 2)

Tabelle 1

Tabelle 2

Office 2004 Test Drive-..., 17.12.13 17:11
Gelöscht: Tabelle 2

Office 2004 Test Drive-..., 17.12.13 17:11
Gelöscht: 2

Labordiagnostik

Zur Bestimmung des PCT werden wenige Milliliter Blutserum, Heparin- oder EDTA-Plasma benötigt. Die Proben sind bei Raumtemperaturen über einige Stunden stabil (die meisten Labore beschränken den Transport auf max. 5h). Wird die Probe gekühlt (4°C), so kann das PCT problemlos noch nach einigen Tagen korrekt bestimmt werden. In der Schweiz gebräuchliche kommerzielle Tests haben eine Messgenauigkeit zwischen 0,06 µg/L und 0,08 µg/L (Kryptor® PCT Assay von Thermo Fisher Scientific Clinical Diagnostics BRAHMS, Hennigsdorf, Deutschland; bzw. VIDAS PCT® von bioMérieux, Lyon, Frankreich).

Die technischen Voraussetzungen für den Test sind noch vergleichsweise aufwendig und dadurch bislang nur in grösseren Laboratorien und Krankenhäusern etabliert. Zudem wird der Test mit 85 Taxpunkten in der Schweiz relativ teuer entschädigt. Der Selbstkostenpreis für das Labor ist deutlich tiefer und liegt rund bei 20 Franken. Bisherige Schnelltests („Point-of-care“) haben im tiefen Messbereich keine ausreichende Messgenauigkeit, was den Einsatz zur Steuerung der antibiotischen Therapie im ambulanten Bereich limitiert. Genauere Schnelltests sind in Vorbereitung und sollten bald zur Verfügung stehen.

Procalcitonin bei Infektionen der unteren Atemwege

Die bisher beste Evidenzlage für den Einsatz des PCT besteht bei respiratorischen Infektionen. In einer multizentrischen Studie wurden in sechs Schweizer Spitälern mehr als 1300 Patienten mit Atemwegsinfektionen eingeschlossen.¹ Dabei wurde die Entscheidung für oder gegen eine antibiotische Therapie vom PCT-Wert

abhängig gemacht: ein Wert $> 0,25 \mu\text{g/L}$ sei suggestiv für eine bakterielle Infektion und unterstütze somit die Indikation zur antibiotischen Therapie; ein Wert $< 0,25 \mu\text{g/L}$ mache eine bakterielle Infektion unwahrscheinlich, eine antibiotische Therapie wurde somit nicht empfohlen. Bei höheren PCT-Werten wurde die antibiotische Therapie „dringend“ empfohlen ($\text{PCT} > 0,5 \mu\text{g/L}$), bzw. bei niedrigeren abgelehnt ($\text{PCT} < 0,1 \mu\text{g/L}$). Wurde eine antibiotische Therapie eingeleitet, so wurden wiederholte PCT-Messungen nach 3, 5 und 7 Tagen und ein Absetzen des Antibiotikums anhand der gleichen Cut-off-Werte empfohlen. Die Studie zeigte, dass eine PCT-gesteuerte Therapie akuter Infektionen der unteren Atemwege (Pneumonie, COPD-Exazerbation, akute Bronchitis) zur markanten Minderung der Antibiotikaverschreibungen führt. Zum anderen konnte mit Hilfe der PCT-Dynamik die Dauer der Antibiotikatherapie fast halbiert werden ohne das Outcome negativ zu beeinflussen.

Abbildung 1

In einer 2012 erschienen Metaanalyse zur Effizienz und Sicherheit Procalcitonin-gesteuerter Antibiotikatherapien bei Atemwegsinfektionen wurden 14 Observationsstudien mit insgesamt 4221 Patienten analysiert.² Hierbei konnte bestätigt werden, dass unter Anwendung von Procalcitonin-basierten Entscheidungshilfen eine signifikante Reduktion der Antibiotikaverschreibungen erreicht wurde (64% in der PCT-Gruppe vs. 84% in der Kontroll-Gruppe, $p < 0,001$). Im Stationären Bereich stach vor allem die Verkürzung der durchschnittlichen Dauer der Antibiotikatherapien hervor (durchschnittlich 7 Tage in der PCT-Gruppe vs. 10 Tage in der Kontrollgruppe, $p < 0,001$). Gleichzeitig ergab sich keine Mortalitätszunahme im Vergleich zur Standardtherapie (5,7% in der PCT-Gruppe vs. 6,3% in der Kontrollgruppe). Bemerkenswert ist auch, dass in der PCT-gesteuerten Gruppe die Rate der Therapieversager trotz des insgesamt geringeren Einsatzes von Antibiotika kleiner ausfiel als in der Standardtherapie (19,1% vs. 21,9%).

Es ist zu beachten, dass der PCT-Algorithmus selbstverständlich im klinischen Kontext und unter Berücksichtigung des allgemeinen Risiko (Komorbiditäten, Allgemeinzustand) des Patienten anzuwenden ist. Zudem ist das diagnostische Fenster von PCT (ca. 6 Stunden) zu beachten, wobei die Messung „falsch“ negativ

ausfallen kann. So empfiehlt der Algorithmus die Einleitung einer Antibiotikatherapie unabhängig vom PCT-Wert bei Patienten mit hoher Vortestwahrscheinlichkeit für eine bakterielle Infektion bzw. einem hohen Sterberisiko, was anhand der üblichen Scores wie „Pneumonia Severity Index“ (PSI) und „CURB65“ berechnet wird (Tabelle 3, Tabelle 4). Bei Patienten mit niedrigerem Risiko und kleinerer Wahrscheinlichkeit für eine bakterielle Infektion (z.B. Atemwegsinfektionen ohne pneumonischen Auskultationsbefund oder Infiltrat im Röntgenbild) kann PCT auch als Entscheidungshilfe herangezogen werden, ob eine Therapie überhaupt nötig ist. Bei tiefem Wert kann wahrscheinlich darauf verzichtet werden. Falls initial keine Therapie begonnen wurde, sollte bei ausbleibender klinischer Besserung PCT nach 6-24 erneut bestimmt werden. Der Algorithmus beinhaltet auch Vorgaben für die Steuerung der antibiotischen Therapie: diese kann abgebrochen werden, wenn nach 3 Tagen der PCT-Wert unter 0,25 µg/L oder um mehr als 80-90% vom maximal gemessenem Wert abgefallen ist. Dies unabhängig davon, ob ein Keimnachweis vorliegt oder nicht

Tabelle 3

Tabelle 4

Office 2004 Test Drive-..., 17.12.13 17:11
Gelöscht: Tabelle 3

Office 2004 Test Drive-..., 17.12.13 17:11
Gelöscht: Tabelle 4

Anwendung von Procalcitonin im ambulanten Bereich

Bei knapp 75% der Patienten mit respiratorischen Infekten werden vor allem auch im Ausland im ambulanten Bereich Antibiotika verschrieben, obschon die meisten Atemwegsinfekte viraler Genese sind. Zum einen ist diese hohe Verschreibungsrate auf die oftmals gerade im ambulanten Bereich schwierige Differenzierung zwischen bakterieller oder viraler Genese zurückzuführen. Zum anderen spielt die Erwartungshaltung des Patienten eine nicht weniger wichtige Rolle. Komplizierte Scores oder das „carefully watch-and-wait“-Prinzip sind für die meisten Patienten nicht nachvollziehbar und erscheinen in ihren Augen daher in Bezug auf ihre subjektiv empfundene Erkrankung nicht angepasst oder gar „gefährlich“. Somit ist der Arzt häufig in der Situation, eine „aggressivere“ Therapie anzugehen, um die Patienten-Compliance nicht zu gefährden und das Vertrauen nicht zu belasten.³

Eine ähnliche Studie aus den Niederlanden zeigte demhingegen, dass die Kombination eines Kommunikationstrainings zusammen mit der Bestimmung des Entzündungsmarkers CRP zu einer signifikanten Reduktion der Antibiotika-Verschreibung bei respiratorischen Infekten führte. Das klinische Outcome sowie die

Office 2004 Test Drive-..., 17.12.13 17:11
Gelöscht: 3

Office 2004 Test Drive-..., 17.12.13 17:11
Gelöscht: 4

Patientenzufriedenheit waren nicht negativ beeinflusst.⁴ Im Falle der letzten Studie wurde das CRP zur Beurteilung des Schweregrades der Infektion, bzw. der Wahrscheinlichkeit einer Pneumonie herangezogen.

Die Ergebnisse der letzten Studie unterstreichen, dass dem ambulant betreuenden Arzt zuverlässige diagnostische Tests zur Verfügung stehen sollten, um eine adäquate Patientenbetreuung zu gewährleisten und unnötige Antibiotikaverschreibungen zu vermeiden. (Das CRP kann zwar zur Hervorhebung schwerer Verläufe herangezogen werden, allerdings ist damit eine bakterielle Genese des Infektes nicht bewiesen und somit die Indikation zur antibiotischen Therapie weiterhin nicht bestätigt. Sp zeigen neuere Studien im Hausarztsetting, dass CRP zwar unterstützend bei der Steuerung der antibiotischen Therapie herangezogen werden kann, allerdings ist der Reduktionseffekt verglichen zum PCT kleiner.

Die gute Evidenzlage basierend auf mehreren randomisiert kontrollierten Studien zeigt, dass PCT-orientierte Entscheidungsalgorithmen ausreichend zuverlässig bakterielle respiratorische Infekte identifizieren und zu einer signifikanten Reduktion der Antibiotikaverschreibung führen können. Dabei ist das PCT für den behandelnden Arzt ein weiterer Baustein in der Diagnostik, welche sich aus Anamnese, Klinik und Laborwerten zusammensetzt. Für den Patienten ist es eine vereinfachte Erklärung der Genese seiner Erkrankung und des daraus resultierenden Therapieansatzes.

Es ist anzumerken, dass die ambulante PCT-Messung bisher durch den aktuell zu hohen Vergütungstarif des BAG und die aufwendige Labortechnik limitiert ist. Eine PCT-basierte Steuerung der Dauer der antibiotischen Therapie bedarf zudem mehrfacher PCT-Bestimmungen (durchschnittlich drei Mal pro Fall), was im ambulanten Setting aufwendig und nicht rentabel bzw. praktikabel ist. Somit verbleibt dem ambulant behandelnden Arzt das PCT vor allem als Hilfsmittel in seiner Entscheidung für oder gegen eine antibiotische Therapie. Bestehen suffiziente labordiagnostische Möglichkeiten (z.B. an ein Spitallabor angeschlossene Praxis, Tagesklinik, Normalstation) ist die PCT-Messung für die Überwachung und evtl. frühzeitige Beendigung der antibiotischen Therapie sinnvoll.

Procalcitonin bei anderen Infektionen

PCT ist als Biomarker für bakterielle Infektion neben Atemwegsinfekten auch bei anderen Infektlokalisationen untersucht worden. Allerdings gibt es hierfür nur wenige randomisiert kontrollierte Interventionsstudien, was die Umsetzung in die Praxis noch schwierig macht.

- ***Procalcitonin als diagnostischer Marker einer Bakteriämie***

Als Goldstandard für die Diagnose einer Bakteriämie gilt eine positive Blutkultur. Im 1/3 der Fälle bleiben die Blutkulturen dennoch negativ. In einer retrospektiven Studie konnte eine Korrelation zwischen dem PCT-Anstieg und einer positiven Blutkultur gezeigt werden, wobei eine Bakteriämie bei fehlendem PCT-Anstieg ausgeschlossen werden konnte (hoher negativer prädikativer Wert der PCT-Messung von 94%) während die konventionellen Entzündungsparameter keine Diskriminierung zulassen. In der Subgruppenanalyse bei Nachweis von Koagulase-negativen Staphylokokken konnte das PCT eine gute diagnostische Wertigkeit zur Differenzierung einer Blutbahninfektion von einer Kontamination zeigen.⁵ Anlehnend an die Ergebnisse dieser Studie scheint das PCT bei einem Cut-off-Bereich von 0,5-0,8 µg/L optimal dafür geeignet zu sein, eine Bakteriämie zu diagnostizieren, bzw. letztere von einer Kontamination abzugrenzen.

- ***Procalcitonin als Verlaufsparemeter und prognostischer Marker einer Sepsis***

Die diagnostische Wertigkeit des PCT im Rahmen einer Sepsis konnte bislang nicht eindeutig belegt werden. Allerdings ist ein idealer diagnostischer Marker für eine Sepsis schwierig zu etablieren, da es sich dabei um einen komplexen pathophysiologischen Prozess handelt, welcher kaum von einer einzelnen Messmethode bestimmt werden kann. Dennoch scheint PCT aktuell der vielversprechendste Marker („best of a bad lot“) für die Einschätzung des Schweregrades einer Sepsis und deren Verlauf zu sein. Demhingegen konnten aktuelle Studien keinen Nutzen regelmässiger PCT-Kontrollen zur Aufdeckung nosokomialen Infektion auf der Intensivstation belegen. Viel mehr empfiehlt sich das

PCT basierend auf die aktuelle Evidenz im intensivmedizinischen Setting als ein Verlaufsparameter zur Steuerung der Dauer einer antibiotischen Therapie. In einer großen Studie aus dem Jahr 2010⁶ konnte eine Reduktion der antibiotischen Therapiedauer um 20% erreicht werden, ohne negativen Einfluss auf die Mortalität. Anhand der Studiengestaltung gelten diese Ergebnisse sowohl für immunkompetente, als auch immunsupprimierte Patienten mit bekanntem Infektfokus, ausschliesslich streng lokalisierter Infektionen (infektiöse Endokarditis, Knochen- und Gelenkinfektionen, akute Mediastinitis, intracerebraler oder intraabdomineller Abszess).

- ***Procalcitonin als diagnostischer Marker einer bakteriellen Superinfektion in akuter Pankreatitis***

PCT kann bei der Identifikation einer bakteriellen Superinfektion bei nekrotisierender Pankreatitis behilflich sein. Allerdings ist ein Cut-off des PCT-Wertes anhand der aktuellen Studienlage nicht eindeutig definierbar. Orientierend kann ein PCT-Wert > 1 mg/l den Arzt in seiner klinischen Indikationsstellung zur Feinnadelaspiration und Kultur zum Ausschluss einer Infektion unterstützen. Ein Wert < 0,5 mg/L kann wiederum als Argument gegen weitere diagnostische Massnahmen und somit für ein weiterhin konservatives Prozedere gesehen werden.

- ***Procalcitonin als diagnostischer Marker einer bakteriellen Meningitis***

Ähnlich wie bei respiratorischen Infekten sind auch die meisten Meningitiden viraler Genese. Theoretisch wäre somit das Procalcitonin auch hier als diagnostischer Marker zur Differenzierung zwischen viraler und bakterieller Genese denkbar. Die beste Evidenz zur Anwendung von PCT bei Meningitiden liegen jedoch bislang nur in der Pädiatrie vor. Hierbei zeigt das PCT eine sehr hohe (100%) diagnostische Sensitivität (Cut-off-Level > 0,5µg/L) bei der Diagnose einer bakteriellen Meningitis. Allerdings weist der Test im Vergleich zu den bislang gebräuchlichen diagnostischen Scores („bacterial meningitis score“) eine relativ hohe Falschpositivität auf. Somit kann das Procalcitonin als Entscheidungshilfe für oder gegen den Abbruch einer antibiotischen Therapie einer Meningitis herangezogen werden. Die primäre Indikationsstellung zur antibiotischen Therapie soll sich aufgrund der hohen Mortalitäts- und Komplikationsrate einer bakteriellen Meningitis zur Vermeidung einer Therapieverzögerung weiterhin nach der klinischen Verdachtsdiagnose richten.

Office 2004 Test Drive-..., 17.12.13 17:11

Gelöscht: (

Office 2004 Test Drive-..., 17.12.13 17:11

Gelöscht:)

Ähnliches gilt für die PCT-Anwendung bei Meningitiden im Erwachsenenalter, die Evidenz ist hierzu allerdings sehr rar.

Im Artikel verwendete Abkürzungen

PCT: Procalcitonin

CRP: C-reaktives Protein

PSI, CURB: Pneumoniescores

IL: Interleukin

TNF: Tumornekrosefaktor

AB: Antibiotika

Autoren

Dr. med. Nadja Krawtchenko

Assistenzärztin

Klinik und Poliklinik Innere Medizin

UniversitätsSpital Zürich

Dr. med. Daniel Franzen

Oberarzt

Klinik für Pneumologie

UniversitätsSpital Zürich

Prof. Dr. med. Beat Müller

Chefarzt

Medizinische Universitätsklinik

Kantonsspital Aarau

Korrespondenzadresse

Dr. med. Daniel Franzen

Oberarzt

Klinik für Pneumologie

UniversitätsSpital Zürich

Raemistrasse 100

8091 Zürich

Nadja.Krawtchenko@gmail.com

Bibliographie

1. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *Jama* 2009;302(10):1059-66.
2. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(9).
3. Briel M, Langewitz W, Tschudi P, Young J, Hugenschmidt C, Bucher HC. Communication training and antibiotic use in acute respiratory tract infections. A cluster randomised controlled trial in general practice. *Swiss Med Wkly* 2006;136(15-16):241-7.
4. Cals JW, Butler CC, Hopstaken RM, Hood K, Dinant GJ. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *Bmj* 2009;338:b1374.
5. Wang H, Yin F, Shen DX, et al. Predictive value of procalcitonin for excluding bloodstream infection: results of a retrospective study and utility of a rapid, quantitative test for procalcitonin. *J Int Med Res*;41(5):1671-81.
6. Bouadma L LC, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, Schortgen F, Lasocki S, Veber B, Dehoux M, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375(9713):463 - 74.

Tabelle 1

Gründe für „falsch“ hohe Procalcitonin-Werte (hohe Werte ohne bakterielle Infektion):

- Nach grösseren Operationen, Trauma, schweren Verbrennungen oder Hitzeschlag
- „Zytokin-Sturm“ (durch einen entzündlichen Reiz hervorgerufene Ausschüttung grosser Mengen an proinflammatorischen Zytokinen in einer sich selbst steigernden Kaskadenreaktion (z.B. bei Transfusionszwischenfällen, Makrophagenaktivierungssyndrom)
- Kardiogener Schock (möglicherweise durch bakterielle Translokation des hypoperfundierten Gastrointestinaltraktes bedingt)
- Physiologisch bei Neugeborenen
- Nichtbakterielle Infektionen, z.B. Malaria, systemische Pilzinfektionen (sehr variable Werte)
- Calcitoninproduzierende Tumore (medulläres Schilddrüsenkarzinom, neuroendokrines Karzinom, kleinzelliges Lungenkarzinom mit paraneoplastischer Hormonproduktion)

Tabelle 2

Gründe für „falsch“ niedrige Procalcitonin-Werte (nicht erhöhte Werte, obwohl ein bakterieller Infekt vorliegt)

- Verwendung einer zu wenig sensitiven Messmethode
- Sehr früh im Verlauf einer Infektion (<6h)
- Streng lokalisierte Infektionen (z.B. Abszess)
- Subakute Infektionen (z.B. subakute Endokarditis)
- Infektion mit opportunistischen Erregern (z.B. bei ventilator-assoziierten Pneumonien)

Abbildung 1

Procalcitonin Algorithmus bei Atemwegsinfektionen (Adaptiert nach ²)

PCT (µg/L)	Bakterielle Infektion?	Antibiotika Empfehlung	Wichtige „Overruling Kriterien“
10			
1	Sehr wahrscheinlich	AB ja!	–Beachten Sie den Verlauf vom PCT –Wenn AB verabreicht werden: –Erneute Messung nach 3, 5, 7 Tagen, Stoppen mit gleichen Cut-offs –Wenn PCT Peak sehr hoch, dann Stop bei 80-90% Abfall –Wenn PCT hoch bleibt, Versagen der Therapie wahrscheinlich
0,5	wahrscheinlich	AB ja	
0,25			
0,1	unwahrscheinlich	AB nein	–Wenn KEINE AB verabreicht werden, kontrollieren Sie PCT nach 6-24h –Initiale Antibiotika sollten in folgenden Situationen verabreicht werden –Klinisch instabile Situation (respiratorisch oder hämodynamisch), schwerste Krankheit und/ oder IPS-Verlegung notwendig –PCT < 0,1 µg/L: Pneumonie mit PSI V od CURB > 3, COPD GOLD IV –PCT < 0,25 µg/L: Pneumonie mit PSI IV & V od CURB > 2, COPD GOLD III & IV
0,01	Sehr unwahrscheinlich	AB nein!	

Pneumonie-Scores:

Tabelle 3

CURB65 (je ein Punkt pro Buchstabe)

C = Confusion (Verwirrung)

U = Urea (Harnstoff) > 7 mmol/L

R = Respiration (Atemfrequenz) ≥ 30/min

B = Blood pressure (Blutdruck) – systolisch < 90 mmHg oder diastolisch ≤ 60 mmHg,

65 = Alter ≥ 65 Jahre

Interpretation:

- 0 bis 1 Punkte: niedrige Mortalität (1,5 %); Pneumonie ist wahrscheinlich geeignet für ambulante Behandlung.
- 2 Punkte: intermediäre Mortalität (9,2%); Spital-supervisierte Therapie erwägen (kurzer Spitalaufenthalt, spital-supervisierte ambulante Therapie)
- ≥ 3 Punkte: hohe Mortalität (22%); Behandlung im Spital als schwere Pneumonie (Überwachung auf Intensivstation erwägen, v.a. wen CURB65 = 4 oder 5)

Tabelle 4

PSI-Score: Pneumonia Severity Index

Co-Morbiditäten:

- ☐ Tumor → + 30 P
- ☐ Herzinsuffizienz → + 10 P
- ☐ Cerebrovaskuläre Erkrankungen → + 10 P
- ☐ Nierenerkrankung → + 10 P
- ☐ Lebererkrankung → + 20 P

Untersuchung:

- ☐ Verwirrung → +20 P
- ☐ Herzfrequenz $\geq 125/\text{min}$ → +10 P
- ☐ Atemfrequenz $\geq 30/\text{min}$ → + 20 P
- ☐ BD systolisch $< 90 \text{ mmHg}$ → +20 P
- ☐ Temperatur $< 35 / \geq 40 \text{ }^\circ\text{C}$ → + 15 P

Risikofaktoren:

- ☐ Alter m (in Jahren) → ... P
- ☐ Alter f (in Jahren – 10) → ... P

Labor und Röntgen

- ☐ Arterieller pH $< 7,35$ → +30 P
- ☐ Harnstoff (Serum) $\geq 11 \text{ mmol/L}$ → +20 P
- ☐ Natrium (Serum) $< 130 \text{ mmol/L}$ → + 20 P
- ☐ Glukose (Serum) $\geq 14 \text{ mmol/L}$ → + 10 P
- ☐ Hämatokrit $< 30\%$ → + 10P
- ☐ Pa O₂ $< 8,0 \text{ kPa}$
- ☐ Pleuraerguss → +10 P

Interpretation: Gesamtpunktzahl => PSI-Klasse => Mortalität => Behandlungsoption:

- ☐ $< 50 \text{ P} = \text{PSI I} \Rightarrow \text{Mortalität } 0,1\% \Rightarrow \text{ambulantes Management erwägen}$
- ☐ $51-75 \text{ P} \Rightarrow \text{PSI II} \Rightarrow \text{Mortalität } 0,6\% \Rightarrow \text{ambulantes Management erwägen}$
- ☐ $71-90 \text{ P} \Rightarrow \text{PSI III} \Rightarrow \text{Mortalität } 0,9 \% \Rightarrow \text{ambulantes Management erwägen}$
- ☐ $91-130 \text{ P} \Rightarrow \text{PSI IV} \Rightarrow \text{Mortalität } 9,3\% \Rightarrow \text{Hospitalisation erwägen}$
- ☐ $> 130 \text{ Punkte} \Rightarrow \text{PSI V} \Rightarrow \text{Mortalität } 27,0\% \Rightarrow \text{Hospitalisation / Intensivstation erwägen}$

Fallbericht zum Einsatz von Procalcitonin bei respiratorischen Infektionen

<div></div> Anamnese der Patientin	Weg zur Diagnose/Kommentar
<p>Jetziges Leiden: Eine 44-jährige Frau konsultiert die Notaufnahme bei seit 4 Tagen zunehmendem Husten mit zuletzt gelblichem Auswurf sowie retrosternalem, atemabhängigen Brennen. Zu Beginn der Beschwerden beklagte die Patientin zudem leichte Halsschmerzen. Seit 3 Tagen besteht eine zunehmende Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes mit Abgeschlagenheit, Gliederschmerzen, Fieber bis 38,9°C und Schüttelfrost.</p> <p>Systemanamnese: Bis auf jetziges Leiden keine weiteren Beschwerden. Keine Allergien, keine Noxen.</p> <p>Persönliche Anamnese: Migräne mit Aura</p>	<p>In Zusammenschau der Anamnese besteht der Verdacht auf einen respiratorischen Infekt. Klinisch wäre bei deutlicher AZ-Verschlechterung, hohem Fieber mit Schüttelfrost und produktivem Husten an eine bakterielle Infektion zu denken.</p>
<div></div> Befunde der Patientin	Weg zur Diagnose/Kommentar
<p>Status Patientin in reduziertem Allgemeinzustand, normalem Ernährungszustand. Normoton, normokard, eupnoisch, SO₂ 97% unter Raumluft, Temperatur 37,9°C</p> <p>Submandibulär leicht druckdolente Lymphadenopathie. Unauffälliger kardialer, pulmonaler und abdominaler Status.</p>	<p>Klinisch zeigt sich eine Minderung des Allgemeinzustandes bei sonst kompensiertem kardiopulmonalem und stabilem hämodynamischen Status. Hinsichtlich der unauffälligen pulmonalen Auskultation und der kompensierten respiratorischen Situation ist eine Pneumonie sehr unwahrscheinlich.</p>
<p>Aktuelle Therapie Algifor forte bei Bedarf, Mebucaine bei Bedarf, Pulmex bei Bedarf</p> <p>Routinelabor CRP 4.8 mg/l (Norm < 5 mg/l) PCT 0.05 µg/L (Norm < 0,1 µg/L) Leukozyten 3.72 G/L (Norm 3.0 – 9.6 G/L) Lymphozyten 0.98 G/L ↓ (Norm 1.5 – 4.0 G/L)</p> <p>Weitere Befunde Röntgen Thorax dv und lateral: keine pulmonalen Infiltrate oder Ergüsse.</p>	<p>Laborchemisch besteht kein Anhalt für eine schwerwiegende Infektion. Die leichte Lymphopenie ist hinweisend für das Vorliegen eines viralen Infektes. Bei negativem PCT-Wert ist zudem eine bakterielle Genese sehr unwahrscheinlich. Bei unauffälligem auskultatorischen Befund, sowie unauffälligen Entzündungsparametern ist ein Röntgenthorax nicht obligat, kann dennoch zum sicheren Ausschluss einer Pneumonie erwogen werden. In unserem Fall besteht radiologisch kein Anhalt für eine Pneumonie.</p> <p>In Zusammenschau der Befunde sind die Beschwerden der Patientin im Rahmen einer produktiven febrilen Bronchitis zu werten, a.e. viraler Genese. Eine antibiotische Therapie ist nicht indiziert.</p>
<div></div> Therapie der Patientin	<p>Unter symptomatischer analgetischer, antipyretischer, sowie schleimlösender Therapie waren die</p>

Beschwerden der Patientin im weiteren Verlauf deutlich regredient. In einer laborchemischen Verlaufskontrolle zwei Tage nach der Erstkonsultation blieben die Entzündungsparameter unauffällig.



Fragen zum Einsatz von Procalcitonin bei respiratorischen Infekten

Frage 1

Bei welchem der unten gelisteten PCT-Werte ist eine bakterielle Genese des respiratorischen Infektes am wahrscheinlichsten

- a) $> 0,25 \mu\text{g/L}$
- b) $0,1 \mu\text{g/L}$
- c) $0,01 \mu\text{g/L}$
- d) $0,05 \mu\text{g/L}$
- e) $< 0,2 \mu\text{g/L}$

Frage 2

In welcher Konstellation sollte trotz niedrigem PCT-Wert ($< 0,1 \mu\text{g/L}$) eine antibiotische Therapie eines unkomplizierten respiratorischen Infektes ohne Hinweise auf pulmonale Infiltrate eingeleitet werden?

- a) Es wird ein produktiver Husten beklagt
- b) Es liegt als Grunderkrankung eine COPD GOLD II vor
- c) Es liegt als Grunderkrankung eine COPD GOLD IV vor
- d) Es besteht Fieber mit Schüttelfrost
- e) Es wird ein persistierender Husten über 4 Wochen beklagt

Frage 3

Unter welchen Umständen kann trotz vorliegender bakterieller Infektion ein PCT-Anstieg ausbleiben (falsch negativer PCT-Test)?

- a) Sehr früh im Verlauf einer Infektion (< 6 Stunden)
- b) Bei chronischer Leberinsuffizienz
- c) Bei gastrointestinaler Malabsorption
- d) Unter Steroidtherapie
- e) Bei unmittelbar postprandialer Blutentnahme

Frage 4

Unter welchen Umständen kann das PCT trotz fehlender bakterieller Infektion erhöht sein (falsch positiver Test)?

- a) Bei einer allergischen Exazerbation eines Asthma bronchiale
- b) Bei einer Malaria-Infektion
- c) Bei einer viralen Bronchitis
- d) Bei einer wenig genauen Messmethode
- e) Bei einem Pleuraempyem

Frage 5

Welche Aussage bezüglich ambulanter Behandlung einer unkomplizierten Pneumonie mit Augmentin 1000mg zwei Mal täglich trifft zu?

- a) Bei klinischer Besserung und Abfall des PCT von $2 \mu\text{g/L}$ (Ausgangswert) auf $0,16 \mu\text{g/L}$ 5 Tage nach Beginn einer antibiotischen Therapie muss die Therapie über mindestens 7 Tage komplettiert werden
- b) Bei klinischer Besserung und Abfall des PCT von $30 \mu\text{g/L}$ (Ausgangswert) auf $3 \mu\text{g/L}$ 5 Tage nach Beginn einer antibiotischen Therapie muss die Therapie über mindestens 7 Tage komplettiert werden
- c) Bei klinischer Besserung und Abfall des PCT von $2 \mu\text{g/L}$ (Ausgangswert) auf $0,16 \mu\text{g/L}$ 5 Tage nach Beginn einer antibiotischen Therapie kann die Therapie bereits nach 5 Tagen beendet werden

- d) Bei Anstieg des PCT von 2 µg/L (Ausgangswert) auf 30 µg/L 7 Tage nach Beginn der antibiotischen Therapie muss die bestehende Therapie über mindestens weitere 14 Tage fortgesetzt werden
- e) Bei Anstieg des PCT von 2 µg/L (Ausgangswert) auf 5 µg/L am zweiten Tag der antibiotischen Therapie muss diese bei Verdacht auf Unwirksamkeit sofort umgestellt werden

Antworten zu den Fragen zu XY aus PRAXIS Nr.

Frage 1

Richtig ist Antwort A: Entsprechend dem PCT-Algorithmus ist bei einem PCT-Wert $> 0,25 \mu\text{g/L}$ eine bakterielle Genese des respiratorischen Infektes am wahrscheinlichsten.

Frage 2

Richtig ist Antwort C: Aufgrund der Hochrisikokonstellation sollten Patienten mit hohen Pneumonie-Scores (PSI V und CURB > 3), sowie COPD GOLD IV Patienten unabhängig vom PCT-Wert antibiotisch behandelt werden.

Ad a und d) produktiver Husten, Fieber mit Schüttelfrost sind keine pathognomonischen Kriterien für eine bakterielle Genese eines respiratorischen Infektes;

Ad b) erst ab einem Stadium COPD GOLD IV wird eine PCT-unabhängige antibiotische Therapie empfohlen;

Ad e) bei prolongiertem Krankheitsverlauf kann erneut eine PCT-Bestimmung zum Ausschluss einer bakteriellen Superinfektion erwogen werden; ggf. sollte eine nicht infektiöse Genese des persistierenden Hustens abgeklärt werden (Tumor, interstitielle pulmonale Erkrankung).

Frage 3

Richtig ist Antwort A: Aufgrund des diagnostischen Fensters vom PCT kann dessen Anstieg mit einer bis zu 24-Stündigen Verzögerung ausbleiben.

Ad b-e) diese Faktoren beeinflussen die PCT-Bestimmung nicht.

Frage 4

Richtig ist Antwort B: Im Falle einer Malaria-Infektion kann das Procalcitonin stark erhöht sein

Ad a und c) ein erhöhtes PCT kann hier hinweisend für eine bakterielle Infektion sein;

Ad d) eine wenig genaue Messmethode führt v.a. zu falsch negativen Ergebnissen;

Ad e) bei streng lokalisierten Infektionen kann ein PCT-Anstieg ausbleiben.

Frage 5

Richtig ist Antwort C: Bei einem PCT-Abfall unter $0,25 \mu\text{g/L}$ oder um 80-90% im Vergleich zum Ausgangswert kann nach klinischem Erwägen die antibiotische Therapie bereits vorzeitig beendet werden

Ad a und b) in diesen Fällen ist das PCT unter der antibiotischen Therapie rückläufig, was für eine adäquate Therapie des bakteriellen Infektes spricht; somit kann die antibiotische Therapie vorzeitig beendet werden

Ad d) bei einem ausbleibenden PCT-Abfall, bzw. -Anstieg unter antibiotischer Therapie und fehlender klinischer Besserung (nach mindestens 3 Tagen Therapiedauer) sollte an eine antibiotische Resistenz gedacht und eine Therapieumstellung erwogen werden. Gegebenenfalls sollte an ein „falsch“ positives Testergebnis gedacht werden

Ad e) Eine Verlaufskontrolle des PCT-Wertes und Reevaluation des Ansprechens einer antibiotischen Therapie ist erst nach 3 Therapietagen sinnvoll, selbstverständlich unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufs. Aufgrund seines verzögerten Anstiegs kann das PCT noch bis 24h nach Therapiebeginn ansteigen, ohne dabei ein fehlendes Therapieansprechen zu postulieren.